

# ラット虚血性急性腎障害に対する低出力体外衝撃波の効果

著者	吉田 舞
号	85
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3445号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00097082">http://hdl.handle.net/10097/00097082</a>

(書式12)

氏 名	よしだ まい 吉田 舞
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 28 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学 専攻
学位論文題目	ラット虚血性急性腎障害に対する低出力体外衝撃波の効果
論文審査委員	主査 教授 伊藤 貞嘉 教授 上月 正博 教授 館 正弘

## 論 文 内 容 要 旨

背 景：低出力体外衝撃波 (low-energy extracorporeal shock wave, SW) は、内因性血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) と一酸化窒素 (nitric oxide, NO) 産生の亢進を介して血管新生系を促進し、虚血心筋の機能を回復させることが発見され、現在臨床応用されている。VEGF と NO は急性腎障害 (acute kidney injury, AKI) において大きな役割を担っていることから、本療法が虚血による AKI に対しても有効であると仮説を立てた。

方 法：8 週齢雄 Sprague-Dawley ラットに左側腎虚血再灌流術 (renal ischemic reperfusion, I/R) を施行し、SW (0.10 mJ/mm<sup>2</sup>, 4 Hz, 400 shocks/日) を与える I/R-SW 群 (N=13) と与えない I/R 群 (N=12) に分けた。また左側腹部に切開を置き、SW は与えない Sham 群も作成した (N=12)。I/R 後 2 日目 (I/R-SW; N=8, I/R; N=7, Sham; N=6) と 20 日目 (I/R-SW; N=5, I/R; N=5, Sham; N=6) に屠殺し、血漿 Cr 値、尿細管障害・炎症細胞・線維化・リンパ管新生といった組織所見、腎皮質および髄質外層の VEGF ファミリーおよび線維化、炎症性サイトカインの mRNA 発現、一日尿中 NO 量を評価した。

結 果：I/R-SW 群では I/R 群と比較し、I/R 後 2 日目には有意な左右腎重量比の低下、血漿 Cr 値の低下、左髄質外層における尿細管障害の減少、右腎皮質における VEGF-C・VEGF receptor-3・VEGF-A mRNA 発現の増加を、I/R 後 20 日目には左腎髄質外層におけるリンパ管新生の亢進を認めた。炎症細胞や線維化の組織所見、線維化および炎症サイトカインの mRNA 発現、尿中一日 NO 量には、I/R-SW 群と I/R 群で有意な差は認められなかった。

結 論：SW は、ラット I/R モデルにおける腎尿細管障害を改善する。その機序として、VEGF 系の産生亢進を介した腎循環改善の可能性が示された。本療法は侵襲もなく、AKI の新たな治療法として期待できる。

## 審査結果の要旨

博士論文題名.....ラット虚血性急性腎障害に対する低出力体外衝撃波の効果.....

所属専攻・分野名.....医科学 専攻・ 腎・高血圧・内分泌学分野.....

学籍番号.....B1MD5054..... 氏名.....吉田.....舞.....

低出力体外衝撃波 (Low-energy extracorporeal shock wave, SW) は、内因性血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) と一酸化窒素 (nitric oxide, NO) 産生の亢進を介して血管新生系を促進し、虚血心筋の機能を回復させることが発見され、現在臨床応用されている。一方、腎臓内の VEGF と NO は急性腎障害 (Acute kidney injury, AKI) や腎血流と血圧調節に関与する。そこで、本研究では、SW が AKI の治療にも有効であるかどうか (実験 1)、SW が腎血流を改善し、血圧を低下させるかどうかを検討した (実験 2)。

実験 1: 8 週齢雄 Sprague-Dawley ラットの左側腎に虚血再灌流術 (ischemic reperfusion, I/R) を施行し、SW (0.10 mJ/mm<sup>2</sup>, 4 Hz, 400 shocks/日) を与える I/R-SW 群 (N=13) と与えない I/R 群 (N=12) に分けた。I/R 後 2 日目 (I/R-SW; N=8, I/R; N=7) と 20 日目 (I/R-SW; N=5, I/R; N=5) に屠殺し、腎機能と腎臓組織障害を評価した。結果として、I/R-SW 群では I/R 群と比較し、I/R 後 2 日目には有意な左右腎重量比の低下、血漿クレアチニン (Cr) 値の低下、左髄質外層における尿細管障害の減少を認め、I/R 後 20 日目には左腎髄質外層におけるリンパ管新生の亢進を認めた。体重や食餌・飲水摂取量、炎症細胞や線維化の組織所見、炎症サイトカインの mRNA 発現、尿中一日 NO 量には、I/R-SW 群と I/R 群で有意な差は認められなかった。

実験 2: 9 週齢雄脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (stroke-prone spontaneously hypertensive rats, SHRSP) を 0.5% 食塩飼料で 6 日間 (baseline period) 飼育後、SW を週に 3 回与える SW 群 (N=5) と、与えない Control 群 (N=5) の 2 群に分けた。観察期間 (20 日) 中に体重や食餌・飲水摂取量、収縮期血圧、血漿 Cr 値、尿中一日尿タンパク量いずれにおいても、群間で有意な差は得られなかった。

以上より結論として、食塩負荷 SHRSP モデルにおいては、SW による降圧は得られなかった。一方 AKI に対しては、腎循環の改善を介して腎機能および尿細管障害が改善することが示された。本療法は侵襲もなく、AKI の新たな治療法として期待できる。

SW の腎臓の腎臓での効果はこれまでほとんど検討されておらず、本研究は貴重な研究であると評価できる。よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。